

Recomendaciones anestésicas con el uso de relajantes neuromusculares en el paciente geriátrico

Dra. P Isidora Vázquez-Márquez,* Dr. Antonio Castellanos-Olivares*

*Servicio de Anestesiología, UMAE Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda G» Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

INTRODUCCIÓN

En el año 2000, en los Estados Unidos de Norteamérica, 40 millones de personas fueron sometidos a cirugía y de ellos más de 14.7 millones tenían 65 o más años de edad, estos datos son muy semejantes a los de cualquier otro lugar del mundo. En México en el censo poblacional de 2005 hubo 8.2 millones de pacientes ancianos de acuerdo a los reportes del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI); desafortunadamente no se sabe cuántas personas de esta población son sometidas a cirugía y los informes sobre la frecuencia de padecimientos quirúrgicos varían desde los registros de 5.6% a nivel nacional hasta 30% en instituciones como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». En el Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, cada año se realizan de 9,000 a 10,000 procedimientos anestésicos y de éstos 38.96% son personas de 60-65 años o más^(1,2).

Esto no sería posible si no contásemos con avances dentro de la anestesiología, que inició el 16 de octubre de 1946 con Guillermo Tomas Green Morton; es indiscutible que a lo largo de los años esta disciplina ha revolucionado espectacularmente la práctica de la medicina, de tal manera que la cirugía ha dependido y dependerá de los avances de la anestesiología y de los cuidados perioperatorios de los pacientes. Podemos aceptar que el crecimiento de estas dos especialidades van de la mano, es decir, a medida que la anestesia avance permitirá el crecimiento de la cirugía y en medida que la cirugía se perfeccione nos obligará a depurar y enriquecer las técnicas anestésicas⁽³⁾.

La anestesia (del gr. *αναισθησία*, que significa «insensibilidad») es un proceso médico que el anestesiólogo puede controlar usando fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente cuyo tratamiento depende de

la realización de una cirugía, sea en todo o parte de su cuerpo y con o sin compromiso de su estado de conciencia⁽⁴⁾.

La anestesia tiene por objetivo proporcionar hipnosis, amnesia, analgesia y relajación neuromuscular para dar condiciones adecuadas a la manipulación quirúrgica. Y así mismo abolición de reflejos neurovegetativos. En cuanto al tipo de anestesia recomendado para el paciente senil, existen indicaciones precisas de acuerdo al tipo de cirugía y la región anatómica comprometida pudiendo ser: Anestesia Regional (espinal, epidural, periférico, o local), o Anestesia General (Anestesia general balanceada o intravenosa total), no existe consenso sobre qué tipo de anestesia puede ser más seguro para los pacientes geriátricos⁽⁵⁻⁸⁾.

Los anestésicos regionales al parecer producen mayor beneficio en disminuir la respuesta endocrina, metabólica, y catabólica ante el estrés quirúrgico. Sin embargo, no hay estudios actuales que demuestren el beneficio neto de cada técnica. Por otra parte, algunos pacientes geriátricos pueden ser candidatos a una u otra técnica según las necesidades de cada paciente y de acuerdo a las condiciones que presente al momento de ser intervenido, ya sea un anestésico local, regional o general. La toma de decisiones sobre esta situación la realiza el anestesiólogo de acuerdo a varios factores, entre ellos: estado físico del paciente, a la comorbilidad asociada y a la polifarmacia⁽⁹⁾.

Sabiendo que la anestesia es una parte necesaria y segura de cualquier procedimiento quirúrgico. Debemos agradecer a la tecnología por los avances alcanzados en los últimos años con relación al monitoreo con el que contamos para el cuidado de los pacientes en el período transanestésico, que ha permitido disminuir importantemente las tasas de mortalidad y morbilidad quirúrgicas (1 en 250,000), las cuales aumentan con la edad, ya que existen cambios anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos, los cuales son progresivos en órganos y tejidos, los mecanismos son descono-

cidos, se supone que la radiación y el incremento de radicales libres derivados del oxígeno interfieren con la fosforilación oxidativa mitocondrial afectando los procesos metabólicos productores de energía, esto se caracteriza por atrofia de órganos, pérdida de la elasticidad y disminución de la reserva funcional. La reserva funcional se entiende como la diferencia entre el funcionamiento basal y la máxima capacidad de respuesta ante eventos de estrés y se cree que disminuye de 5 a 10% por cada década de la vida a partir de los 30 años^(10,11).

Se ha considerado por varios expertos, que las tasas de morbilidad aumentan cuando existen enfermedades asociadas al paciente anciano, la polifarmacia que recibe, la disminución de la función y las reservas orgánicas sin olvidar el estrés quirúrgico al que son sometidos estos pacientes como factores de riesgo más que la propia edad⁽¹²⁾.

Así podemos decir que la anestesia actualmente tiene una seguridad imponderable; sin embargo el riesgo quirúrgico aumenta por ciertas condiciones fisiológicas, como ya se mencionó anteriormente. Tomando en cuenta el estado físico preoperatorio, particularmente en el paciente hospitalizado se debe hacer la estimación de probables riesgos y proporcionar las recomendaciones necesarias para disminuir la morbilidad y mortalidad en cada paciente de manera individual⁽¹³⁾.

MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR EN GERIATRÍA

Los objetivos de la anestesia general en el paciente geriátrico son similares a los de cualquier paciente ya sea pediátrico o adulto joven, y se proporciona con una variedad de medicamentos, clasificados como: agentes tranquilizantes y ansiolíticos como las benzodiazepinas, agentes analgésicos como opioides (morfina, fentanyl, subfentanyl, remifentanyl, etc.), agentes anestésicos intravenosos o inhalatorios y agentes relajantes neuromusculares⁽¹⁴⁾. No hay un consenso sobre cuál tipo de relajante neuromuscular es el ideal para el paciente geriátrico, se debe tomar en cuenta que la placa neuromuscular está afectada por el envejecimiento; se sabe que con la edad aumenta la distancia entre la terminación nerviosa y la membrana del músculo, así mismo disminuye la cantidad de receptores nicotínicos, colinérgicos y la cantidad de acetilcolina en las vesículas sinápticas. A pesar de estos cambios fisiológicos parece ser que la sensibilidad a los relajantes neuromusculares no se altera; puede alterarse si existen enfermedades asociadas como el parkinsonismo o la miastenia gravis, etc.⁽¹⁵⁾.

En la enfermedad de Parkinson la respuesta a los relajantes musculares es normal y no se produce hiperpotasemia tras la administración de succinilcolina; sin embargo el problema se presenta al momento de la inducción y en la

emersión por la abundante salivación y riesgo de broncoaspiración; también existe evidencia de limitación del flujo aéreo de las vías respiratorias superiores, cuyo control central se ha perdido. Los músculos intrínsecos laríngeos, y la musculatura que los rodea, muy probablemente están involucrados en los movimientos involuntarios. Por eso es recomendable una estrecha vigilancia durante estos dos momentos^(16,17).

En la miastenia gravis existe una disminución del número de receptores que en condiciones normales; sólo 25 a 30% de los receptores de la placa motora son utilizados para mantener la transmisión neuromuscular. El 70% restante constituye el margen de seguridad⁽¹⁸⁾.

Estos pacientes son muy sensibles a los relajantes neuromusculares no despolarizantes y a la succinilcolina. La debilidad que ocurre tras el uso de estos agentes puede durar varios días. La terapia preoperatoria con anticolinesterásicos puede disminuir la sensibilidad a los relajantes neuromusculares, aumentar el efecto de la succinilcolina y dificultar la efectividad de la reversión del bloqueo neuromuscular^(18,19).

En los pacientes con síntomas leves de miastenia, pueden interrumpir el tratamiento y los que son dependientes de esta terapia no deberían suspenderlo⁽²⁰⁾ ya que la respuesta a la succinilcolina es variable, observándose una resistencia después de la dosis inicial; pero también puede ocurrir la sensibilización ante el tratamiento con anticolinesterásicos y éstos disminuyen de forma importante la hidrólisis de la succinilcolina⁽¹⁹⁾.

Los estudios electromiográficos demuestran que es difícil predecir la respuesta a este fármaco en la miastenia, con o sin tratamiento, por lo que la mayoría de los anestesiólogos prefieren prescindir del uso de la succinilcolina en sujetos con miastenia^(21,22). Se sabe que los requerimientos de relajantes neuromusculares en pacientes con miastenia son 50% menores que en un paciente normal⁽¹⁸⁾. Sin embargo, las necesidades son variables debido al gran espectro en la severidad de la enfermedad que presentan los pacientes. Se recomienda si es necesario utilizar relajantes neuromusculares no despolarizantes de acción corta o intermedia que no necesiten reversión o que puedan ser revertidos al finalizar la cirugía^(18,23).

El atracurio es uno de los relajantes más indicados para los pacientes miasténicos, ya que su tiempo de recuperación es casi normal, pero su uso no exime de efectuar una monitorización adecuada y un seguimiento postoperatorio con asistencia ventilatoria si se requiere. Cuando se usan relajantes musculares en estos pacientes se recomienda administrar neostigmina y atropina para la reversión, asegurando así la recuperación completa del bloqueo neuromuscular⁽²⁴⁾.

Otros cambios que ocurren en diversos órganos y que pueden afectar indirectamente el metabolismo de los agen-

tes neuromusculares son: a nivel hepático y renal, el flujo sanguíneo disminuye, el agua corporal total también disminuye y por el contrario el tejido adiposo aumenta degenerando en una disminución del volumen de distribución con cambio directo sobre los agentes neuromusculares⁽²⁵⁾.

Se puede apreciar de una manera resumida los cambios en tiempo de inicio y duración de acción de los agentes bloqueadores neuromusculares más comúnmente usados en el paciente geriátrico (Cuadro 1).

En condiciones normales, entre la fibra nerviosa terminal y la membrana especializada de la fibra muscular existe la zona de contacto que es la unión neuromuscular (Figura 1). La acetilcolina (ACh) es el transmisor químico, y es sintetizada en la terminación nerviosa a partir de acetil-CoA y colina por la colina-acetiltransferasa, almacenándose en vesículas sinápticas en forma de cuantos en cantidades de 5,000 a 10,000 moléculas de ACh, agrupándose como zonas activas en la membrana presináptica⁽²⁶⁾. En reposo, existe una liberación espontánea cuántica intermitente, con una frecuencia de 1-5/seg, correspondiente a exocitosis de vesículas, que depende de la concentración de calcio extracelular y de la temperatura. Los cuantos de ACh liberada pueden

unirse a la glicoproteína de la membrana postsináptica que es el receptor para la acetilcolina, abriendo durante unos pocos milisegundos las vías de iones de los receptores de ACh, produciendo breves despolarizaciones de la membrana en la unión neuromuscular conocidos como potenciales miniatura de la placa motora (PMPM). Enseguida es hidrolizada por la acetilcolinesterasa en ácido acético y colina⁽²⁷⁾.

Al llegar el potencial de acción a la terminal nerviosa se produce la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje, con un aumento de la concentración de este ion en la terminal nerviosa, en este momento se liberan más de 100 cuantos de ACh permitiendo un gran número de uniones con el receptor y la aparición del potencial de la placa motora (PPM). La cantidad de cuantos liberados va a depender fundamentalmente de las vesículas disponibles para liberación inmediata y de la concentración de Ca^{2+} . La amplitud del PPM en condiciones normales es suficiente para superar el valor umbral y desencadenar el potencial de acción que puede ser transmitido a lo largo de la membrana muscular y dar lugar a la contracción⁽²⁸⁾.

Aquí el exceso de amplitud del PPM es lo que se denomina *factor de seguridad de la transmisión neuromuscular* que dependerá de los procesos de liberación de ACh, de la síntesis de la misma a partir de la actividad de la ACh-E y del estado funcional de los receptores de ACh. El factor de seguridad se modifica tras estimulación nerviosa o posterior al ejercicio, incrementando el margen de seguridad por aumento de la entrada de Ca^{2+} en la placa terminal con aumento de los cuantos de ACh liberada, a esto se le llama *Facilitación postactivación*. Si los estímulos se efectúan a frecuencias mayores de 2-3 Hz el factor de seguridad para el segundo estímulo va a ser menor, con limitación del PPM debido probablemente a una disminución en la disposición inmediata de vesículas para lograr su liberación y alcanzar la meseta que lleva al equilibrio entre liberación y movilización cuántica⁽²⁹⁾.

Cuadro 1.

Bloqueadores neuromusculares	Inicio de acción	Duración de acción
Pancuronio	Aumentado	Prolongada
Pipecuronio	Aumentado	No se afecta
Doxacurio	Aumentado	No se afecta
Vecuronio	Aumentado	Prolongada
Rocuronio	Aumentado	Prolongada
Cisatracurium	Aumentado	Normal
Atracurio	No se altera	No se altera
Mivacurium	Aumentado	Prolongada

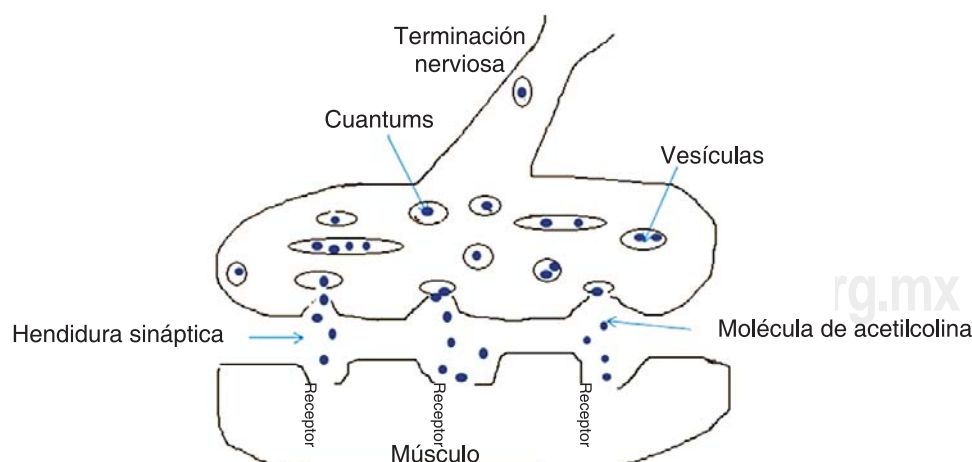


Figura 1. Esquema de la placa neuromuscular.

Estas variaciones del factor de seguridad, no van a tener repercusión clínica y/o electrofisiológica en uniones neuromusculares con función normal, pero sí en aquellos procesos que alteren la liberación cuántica, la síntesis de Ach o conlleven una disminución de receptores de Ach, conformando los dos grupos fisiopatológicos de trastornos, de origen presináptico y postsináptico y que serán la base de las alteraciones electrofisiológicas⁽³⁰⁾.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

No hay un acuerdo sobre el tipo de relajante muscular ideal para el paciente geriátrico. En el caso del atracurio no hay diferencias muy significativas entre jóvenes y ancianos debido al modo de eliminación. Por el contrario, el pancuronio presenta una disminución del aclaramiento plasmático y aumento de la vida media. Las principales consideraciones farmacocinéticas en el paciente geriátrico sobre el uso de los relajantes musculares pueden ser: disposición lenta, con una disminución del aclaramiento renal. Así, se emplea menor dosis, que no guarda relación con un incremento de sensibilidad y puede dar lugar a un aumento de la duración del efecto. La disminución del volumen de distribución y aclaramiento plasmático también se ha visto con el vecuronio, observándose mayor duración de efecto cuando éste se inyecta en bolos⁽³¹⁾.

Las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos de los bloqueadores neuromusculares utilizados en la anestesia de pacientes geriátricos, muestran un comportamiento cinético alterado debido a los cambios fisiológicos que se observan en el envejecimiento⁽³²⁾.

La mayoría de los relajantes musculares más viejos, que aún están en uso indudablemente tienen un efecto prolongado en el paciente anciano. Aunque las evidencias de sensibilidad aumentada a la unión neuromuscular no son fuertes. En el Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI los relajantes que son más frecuentemente usados en el paciente geriátrico son el vecuronio, cisatracurio y atracurio; en una serie de casos de 1,683 pacientes mayores de 60 años de edad, 718 fueron manejados con anestesia general balanceada para diferentes procedimientos quirúrgicos, se encontró que los tiempos promedio de recuperación con el uso de diferentes relajantes neuromusculares fueron los siguientes: Vecuronio 403 pacientes con un tiempo promedio de recuperación de 17.98 ± 15 minutos; cisatracurio 188 pacientes, con tiempo de recuperación promedio de 12.77 ± 7 minutos; rocuronio 124 pacientes con promedio de 21.33 ± 10 minutos y atracurio cuatro pacientes con tiempo promedio de recuperación 9.15 ± 5 minutos.

El atracurio y cisatracurio por ser independientes del hígado y del riñón para su excreción son considerados por

algunos autores como los relajantes no despolarizantes de elección para el paciente geriátrico. En un estudio con nivel de evidencia 1 A, publicado en la Revista Acta Anestesiológica en 2002, Pühringer FK y cols. compararon la variabilidad de dos agentes relajantes neuromusculares con diferentes vías de eliminación, cisatracurio y vecuronio en pacientes adultos jóvenes de 18-64 años y ancianos igual o más de 65 años, la técnica anestésica fue estandarizada con óxido nítrico/fentanyl/propofol y cisatracurio o vecuronio. La duración clínicamente efectiva y el tiempo de recuperación para los pacientes adultos y ancianos fue de 53.5 ± 9.8 y 57.3 ± 11.5 respectivamente para el cisatracurio; y 34.1 ± 9.0 y 47.5 ± 14.4 para el vecuronio correspondientemente; la recuperación espontánea, después de la última dosis en bolo, para el adulto joven fue: 28.3 ± 8.0 y pacientes de edad avanzada de 31.7 ± 10.0 para cisatracurio. En cambio para vecuronio fue de 38.5 ± 13.2 y 60.3 ± 26.1 , concluyendo que tanto la duración clínicamente eficaz y la recuperación espontánea del cisatracurio son similares entre el adulto joven y el anciano. Los tiempos con el vecuronio difieren sustancialmente entre estos dos grupos de edad⁽³³⁾.

También se ha estudiado la variabilidad del cisatracurio en relación al rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, el cisatracurio ha mostrado menos variabilidad con una mejor predicción en su tiempo de acción que cualquier otro relajante, disminuyendo la probabilidad de asociarse a efectos residuales neuromuscular postextubación.

En la población geriátrica el empleo de agentes relajantes neuromusculares (ABNM) puede dejar como complicación, bloqueo residual, si éste es mínimo se asocia a disminución de la función ventilatoria, alteración de movilidad en los músculos faríngeos incremento en el riesgo de aspiración o angustia del paciente por sentirse despierto sin poderse mover. Investigaciones previas han mostrado que luego de la administración de una dosis de ABNM de acción intermedia el bloqueo residual se presenta hasta en 26 a 55% de los pacientes ancianos por presentar cambios en diferentes estructuras como se ha explicado anteriormente, en tanto que en el paciente adulto joven el bloqueo neuromuscular residual se presenta en 16 y 45% de los casos⁽³⁴⁾.

Presentamos las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos de los relajantes neuromusculares en geriatría (Cuadro II).

RECOMENDACIONES

Todo paciente que requiera relajación muscular debe estar primero bajo el efecto de hipnóticos y analgésicos para evitar la ansiedad y el dolor, ya sea para ventilación mecánica

Cuadro II. Cambios de algunos parámetros farmacocinéticos en el paciente geriátrico y adulto joven.

Fármaco	Vida media de eliminación (h)		Aclaramiento (mL/min/kg)		Vd ₉₅ (L/kg)	
D- tubocurarina	1.3-2.9	↑ ↔	1.8-3.8	↓	0.20-0.42	↓
Pancuronio	1.7-2.4	↑	1.0-1.9	↓ ↑	0.13-0.38	↔
Metocurina	3.6-5.8	↑ ↔	1.2-1.8	↑ ↔	0.43-0.57	↓ ↔
Vecuronio	1.1-1.3	↔	3.2-5.3	↔ ↓	0.19-0.27	↓
Atracurio	0.37	↔	5.5-6.1	↓	0.15-0.18	↔
Cisatracurium						

↑ Aumento, ↓ disminución, ↔ no efecto.

o para cirugía se requiere usar el agente de relajación neuromuscular más idóneo en el paciente senil.

Debemos recordar que los relajantes neuromusculares utilizados en la anestesia de pacientes geriátricos, muestran un comportamiento cinético alterado debido a los cambios fisiológicos que se observan en el envejecimiento. No existen informes acerca de que los relajantes neuromusculares no despolarizantes (RMND) empeoren los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP). Sí es importante tener precaución al utilizar los relajantes para prevenir laringoespasmo o broncoaspiración debido a las abundantes secreciones de estos pacientes y cuidar el uso de succinilcolina por la probable producción de hiperkalemia en un paciente con enfermedad de Parkinson.

En cuanto a los opioides, existen numerosos reportes de rigidez muscular después del uso de fentanyl en pacientes normales, y en pacientes con EP. La rigidez muscular inducida por opioides cede rápidamente con el uso de antagonistas y se postula que resulta de la inhibición presináptica de la liberación de dopamina. La morfina también ha sido asociada con una reducción de las discinesias cuando se usa a muy bajas dosis, pero las incrementa a medida que se aumenta su dosis. Las distonías agudas también han sido descritas con el uso de alfentanil.

En los pacientes ancianos con problemas de miastenia gravis se recomienda el uso de relajantes neuromusculares no despolarizantes, de acción corta o intermedia que no necesiten reversión o que puedan ser antagonizados al terminar la cirugía. De igual manera no debe olvidarse la probabilidad de depresión respiratoria en estos pacientes que requiera asistencia ventilatoria asegurándose de la recuperación completa del bloqueo neuromuscular.

Es importante recordar al aplicar cualquier relajante neuromuscular durante la anestesia en pacientes geriátricos, que estos agentes han mostrado un comportamiento cinético alterado debido a los cambios fisiológicos que se observan en el envejecimiento. Aunque gracias a la vía de

eliminación de Hofmann, que es un proceso catalizado con base de la degradación espontánea, éste no se ve afectado por la edad avanzada. La duración de la acción en los ancianos se prolonga debido a las disminuciones de la actividad de la colinesterasa del plasma que acompañan el envejecimiento.

No hay que olvidar que existe una disposición lenta y disminución del aclaramiento renal, esto hace que se requieran dosis menores, esto no guarda relación con un incremento de sensibilidad y puede dar lugar a un aumento de la duración de efecto. La disminución del volumen de distribución y aclaramiento plasmático también se ha visto con el vecuronio, observándose mayor duración de efecto cuando éste se inyecta en forma de bolos.

Todos los RMND deben ser revertidos farmacológicamente antes de la extubación, con la posible excepción del mivacurio tomando en consideración posible broncoaspiración si el paciente emerge con efectos residuales de sedantes y aún permanece con efecto residual de RMND. Un tren de 4 mayor o igual a 90% es una buena guía.

Los signos clínicos más confiables para diagnosticar la adecuada restauración de la función neuromuscular son: sostener la cabeza elevada durante cinco segundos, capacidad de apretar la mano de otra persona durante cinco segundos, contracción sostenida de los maseteros, presión negativa inspiratoria mayor o igual a 50 cm H₂O.

El bloqueo no puede ser revertido si no hay contracciones visibles con el tren de cuatro o que exista un tren de 4 mayor o igual a 90%. El signo más confiable de reversión muscular adecuada es cuando no hay debilitamiento detectable de la contracción, en el monitoreo con doble ráfaga⁽³⁵⁾.

Finalmente, el presente trabajo fue encaminado para dar un lineamiento sustancial con el uso de los relajantes neuromusculares en el paciente anciano, esperando haber alcanzado el objetivo.

REFERENCIAS

- Borges-Yáñez A. Situación epidemiológica de la población anciana en México. *Bol DGE/SNVE* 1996;13:7.
- Archivo Clínico del Servicio de Anestesiología UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.
- Keller AS. Anesthesia and the geriatric patient. En: *Caring for the hospitalized elderly current best practice and new horizons*. Ed. shm Rochester 2004:36-40.
- Bonofiglio N, Casais FC. Respuestas a dudas sobre la anestesia. Buenos Aires: Ed. ISBN 2006:1-3.
- Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immune suppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:196-203.
- Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, Füchtmeier B, Gruber M. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1202-1208.
- Tangkanakul C, Counsell CE, Warlow CP. Local vs general anaesthesia in carotid endarterectomy. A systematic review of the evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:491-499.
- Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:492-499.
- Sear JW. Implication of again on anesthetic drugs Current Opinion in Anesthesiology 2003;16:373-378.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiens E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:6858-6862.
- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991;350:569-573.
- Pardo AG. Consideraciones generales sobre algunas teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003;22:1.
- Sear JW. Implication of again on anesthetic drugs Current Opinion in Anesthesiology 2003;16:373-378.
- McVeyLi, Becker P, Saltz C, Feussner JR, Cohen HJ. Effect of geriatric consultation team on functional status of elderly hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1990;110:79-84.
- López TF. Anestésicos generales en geriatría, en su contexto farmacocinético. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992;39:s2.
- Almeida MCS. Uso de bloqueadores neuromusculares en pacientes geriátricos En: Álvarez JA, González F. *Relajantes musculares en Anestesia terapia Intensiva*. Eds: editorial libro del año Madrid. 2000:501.
- Prasad KK, Azar I. Complications of muscle relaxants interaction with neuromuscular disorders. *Semin Anestesia* 1995;14:52-62.
- Briggs ED, Kirsch JR. Anesthetic implications of neuromuscular disease. *J Anesth* 2003;17:177-185.
- Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can Anaesth* 1992;39:476-486.
- Prasad KK, Azar I. Complications of muscle relaxants interaction with neuromuscular disorders. *Semin Anestesia* 1995;14:52-62.
- Baraka A, Siddik S, Kawkabani N. Cisatracurium in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can J Anaesth* 1999;46:779-782.
- Azar I. The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology* 1984;61:173-187.
- Rosenberg H. Neuromuscular blockade in the patient with neuromuscular disorders. En: Katz RL, editor. *Muscle relaxants. Basic and clinical aspects*. Orlando: Grune and Stratton; 1985:157-169.
- Santaclaria MT, Unzueta MC, Casas JJ, Villanova F, Roldan J, Villar LJ. Obstetrical anaesthesia in 15 women with myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45:41-45.
- Martin C, Auffray JP. Período perioperatorio en el paciente miasténico. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. París. Editions Techniques. 36-657-C-10.
- Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1651-6.
- Brown WF. Neuromuscular transmission normal and abnormal. In Butterworth (eds). *The physiological and technical basis of electromyography*. 1ªed. USA; 1984:369-427.
- Tasch MD. Neuromuscular blocking agents in geriatric anesthesia. *Anesthesiol Clin* 1988;26:152-155.
- Cruz MA, Montero J. EMG fisiopatología de la transmisión neuromuscular. En: Diez TE (ed.). *Miastenia gravis y síndromes miasténicos*. JR. Prous. Barcelona 1995:17-75.
- Law Min JC, Bekavac IM, Glavinovic MI, Donati F, Bevan DR. Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *American Society of Anesthesiologists* 1992;77:1.
- Miller RD, Savarese JJ. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist In: *Anesthesia*. RD Miller Churchill Livingstone sixth ed. 2000:427.
- Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:97-109.
- Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003;20:125-140.
- Pühringer FK, Heier T, Dodgson M. Comparación de doble ciego de la variabilidad en la recuperación espontánea de cisatracurio y vecuronio-inducida por el bloqueo neuromuscular en pacientes adultos y ancianos. *Acta Anaesth Scan* 2002;46:364-371.
- Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-8.
- Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:765-71.